

Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro"

ARTÍCULO CLÁSICO

Infecciones en el lupus eritematoso sistémico

Dr. José Francisco. Martínez Delgado¹

Dra. Marta Pérez de Alejo Rodríguez²

Dr. Eddy Silverio Martínez³

RESUMEN

Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el lupus eritematoso sistémico, su gravedad y pronóstico dependen de varios factores. De un total de 183 pacientes que la padecen, estudiados en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara, desde 1985-2004, el 46.2% presentó una o varias infecciones en cualquier momento de su evolución. Esta información aparece tanto en los ingresos hospitalarios como en las consultas externas. Las infecciones bacterianas y parasitarias fueron más frecuentes que las micóticas y las virales. En el 43.3% de los 30 fallecidos, las infecciones fueron la causa directa de muerte. La bronconeumonía y la pielonefritis aguda fueron las principales infecciones bacterianas, la primera causó la muerte al 30% de los casos y estuvo presente como causa secundaria de muerte en 12 de ellos. El *Staphylococcus Aureus*, la *Escherichia Coli* y la *Klebsiella* representaron los gérmenes más aislados. La combinación de leucopenia con linfopenia estuvo asociada como factor predictor de muerte en los pacientes con lupus e infección.

DeCS:

LUPUS ERITEMATOSO

SISTÉMICO/mortalidad

INFECCIONES BACTERIANAS/
complicaciones

SUMMARY

Infections are a major cause of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus; their severity and prognosis depends on several factors. From a total of 183 systemic lupus erythematosus patients studied at the Arnaldo Milián Castro Provincial University Hospital of Villa Clara from 1985 to 2004, 46.2 percent had one or more infections at any point in their evolution – this information appears in the admissions to hospital and the data from the outpatient service. Bacterial and parasitic infections were more frequent than fungal and viral infections. Infections were the direct cause of death in 43.3% of the 30 deceased patients. Bronchopneumonia and acute pyelonephritis were the most important bacterial infections – the first one was the cause of death in 30% of the cases and was present as a secondary cause of death in 12 of them. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* were the most frequently isolated germs. The combination of leukopenia and lymphopenia was associated as a predictor of death in patients with lupus and infection.

MeSH:

LUPUS ERYTHEMATOSUS,

SYSTEMIC/mortality

BACTERIAL INFECTIONS/complications

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo con variadas manifestaciones y puede afectar varios sistemas de órganos a través de complejos inmunes y autoanticuerpos, particularmente los anticuerpos antinucleares (ANA).¹ El daño que se produce por el excesivo depósito de complejos inmunes trae consigo una respuesta órgano-específica inflamatoria, encontrada frecuentemente en los vasos sanguíneos, los riñones, el tejido conectivo y la piel.² A pesar de que la etiología y la patogénesis de esta enfermedad aún no ha sido completamente descubierta, se sugiere la relación con factores hormonales en el metabolismo de los estrógenos y los andrógenos,³ así como con las infecciones virales, los mecanismos genéticos y hereditarios, y los factores ambientales como la luz solar.

La incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos, por ejemplo, es de 50-100 casos por 100 000 habitantes y la prevalencia en todo el mundo es similar; es más común en China, Sudeste de Asia, entre individuos negros del Caribe y ciertos grupos de nativos americanos. Las mujeres americanas de origen africano son tres veces más afectadas que las mujeres caucásicas. El lupus ocurre más frecuentemente entre las mujeres en edad fértil, con un ratio de 8:1 a 13:1 entre femeninos y masculinos.⁴

Las infecciones intercurrentes son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES. Éstas ocurren tanto al inicio de la enfermedad como en las etapas tardías, y son causa directa de muerte entre 30%-60% de los casos, y motivo de hospitalización hasta de 30%. Las infecciones asociadas son causa de muerte, sobre todo en los primeros cinco años, y estas causas varían después de los cinco años de evolución de la enfermedad con predominio de las complicaciones vasculares.^{5,6} Las tasas de morbilidad por infección no han disminuido en los últimos 30 años.^{6,7} Concurren a determinar este aumento intrínseco del riesgo de infección la carga genética del paciente, los trastornos derivados de la propia enfermedad y las drogas utilizadas en su tratamiento.⁵

Otro problema adicional en los pacientes con lupus es la distinción entre una infección aguda y la exacerbación de la enfermedad, lo cual constituye un desafío diagnóstico y terapéutico para el médico, dado que ambas pueden coexistir.

Este estudio tiene el propósito de profundizar en el comportamiento epidemiológico de las infecciones en los pacientes con LES y con más de una década de seguimiento, y aportar nuevas experiencias y métodos de trabajo para mejorar la supervivencia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo en un total de 183 pacientes diagnosticados con LES, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), en el Hospital Universitario "Arnaldo Milán Castro" de Villa Clara, desde 1991 al 2004. La información se obtuvo del expediente individual que se lleva de cada paciente con este diagnóstico. Los datos se recogieron en una encuesta que incluyó las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, durante la evolución de los pacientes, y la ocurrencia de episodios infecciosos de

cualquier tipo, así como los gérmenes aislados. Se precisó además el tiempo de evolución a partir de la fecha del diagnóstico, fecha del fallecimiento y causa básica de la muerte con la revisión de los registros de necropsias en los paciente que fallecieron.

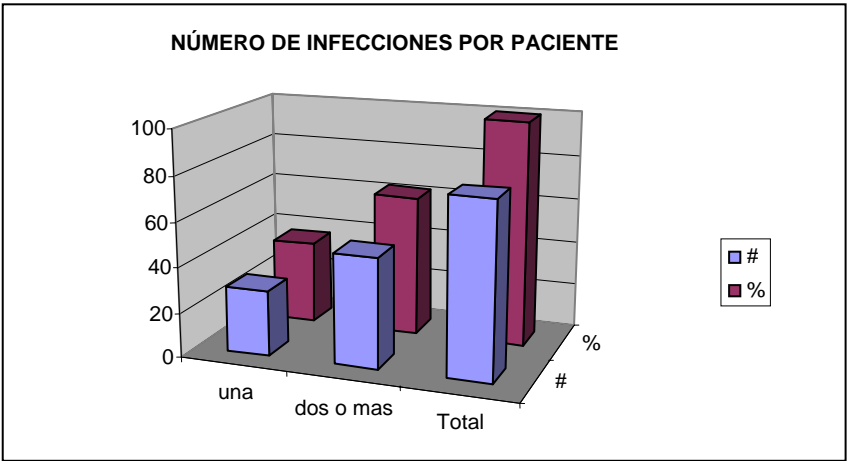
Los datos fueron procesados por métodos estadísticos y luego del filtrado de las bases se establecieron conclusiones y recomendaciones, a partir de los resultados obtenidos que le dan soporte al trabajo.

RESULTADOS

El sexo femenino predominó con 170 pacientes (92.9%) sobre el masculino 13 con (7.1%), con una razón de 13:1. La mayoría de los enfermos se encontraron en las edades de 26-35 años.

De un total de 183 pacientes con LES, 80 (46.2%) presentaron al menos una infección en algún momento de la evolución de la enfermedad. El 37.2% (29 aquejados) padecieron una infección, mientras que 49 (62.8%) tuvieron dos o más infecciones como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución de la infecciones por paciente durante la evolución de la enfermedad



Fuente: HC

La etiología de las infecciones en estos pacientes fue variada, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la etiología de los episodios infecciosos

Etiología de las Infecciones	Pacientes	
	No.	%
Bacterianas	93	67.4
Parasitarias	22	15.9
Virales	16	11.6
Micóticas	5	3.6
Tuberculosis	2	1.5
Total	138	100

Fuente: HC

Las causas bacterianas fueron responsables del 67.4% de los casos, con 93 episodios infecciosos en 80 dolientes, seguidas de las parasitarias (22 episodios) y las virales (16 episodios) -15.9% y 11.6% respectivamente-. Fueron mucho menos frecuentes las causas micóticas: cinco casos (3.6%). Hubo sólo dos casos (1.5%) de tuberculosis: uno extrapulmonar (ganglionar), diagnosticado por biopsia y uno pulmonar, demostrado en la necropsia. Las causas parasitarias están representadas fundamentalmente por la escabiosis (ocho enfermos) y la amebiasis (seis). El herpes zoster con cinco y la hepatitis viral tipo B con cuatro fueron las infecciones virales más comunes. Por su parte las micóticas fueron originadas por *Cándida Albicans* bucofaríngea en cuatro, y un caso con Meningitis Criptocócica que falleció.

Dentro de las infecciones bacterianas la bronconeumonía fue la más frecuente y representó el 37.8%, las sepsis cutáneas y la pielonefritis se diagnosticaron en un 22.4% y 15.3% respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Localización más frecuente de las infecciones bacterianas

Tipos de infecciones bacterianas	Pacientes	
	No.	%
Bronconeumonía	37	37.8
Sepsis cutánea	22	22.4
Pielonefritis	15	15.3
IRA altas	5	5.1
Endocarditis	5	5.1
Linfangitis	4	4.1
Septicemia	3	3.1
Tuberculosis	2	2.0
Otras	5	5.1
Total	98	100

Fuente: HC

Las otras localizaciones de las infecciones no son estadísticamente significativas por su baja incidencia. Es de destacar la presencia de cinco casos con endocarditis infecciosa, con aislamiento de gérmenes por hemocultivos en tres pacientes (*Klebsiella*, *Staphylococcus coagulasa* positivo y una *Cándida Albicans*).

El diagnóstico de bronconeumonía fue realizado fundamentalmente mediante la clínica, la radiografía de tórax AP y el aislamiento de gérmenes (mediante esputo bacteriológico), el *Staphylococcus Aureus* y la *Klebsiella* fueron los principales gérmenes encontrados. También durante el análisis de los motivos de muerte encontramos que el 43.3% de las causas directas de muerte fueron infecciosas; la bronconeumonía constituyó la causa directa de muerte de nueve enfermos (30%) y fue hallazgo necrótico en 12 casos. Las complicaciones infecciosas informadas en los fallecidos fueron la bronconeumonía: 16 casos (50%), pielonefritis: seis (18.8%) y dos de sepsis generalizada (6.3%).

El *Staphylococcus Aureus* (44.6%) fue el germen más aislado en todos los cuadros infecciosos, principalmente en hemocultivos; la puerta de entrada más común fue a través de las infecciones cutáneas. En el segundo lugar más aislado se encontró la *Escherichia Coli* (18.5%), seguido de la *Klebsiella* (10.8%) (Tabla 3). La leucopenia y la linfopenia constituyeron dos factores a tener en cuenta en la evolución de los pacientes con infecciones.

Tabla 3. *Principales gérmenes aislados*

Gérmenes aislados	Pacientes	
	No.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	44.6
<i>E. coli</i>	12	18.5
<i>Klebsiella</i>	7	10.8
<i>Citrobacter</i>	4	6.2
<i>Enterobacter</i>	4	6.2
<i>Acinetobacter</i>	3	4.6
<i>Proteus</i>	2	3.1
<i>Pseudomona</i>	2	3.1
<i>S. coagulasa negativo</i>	2	3.1
Total	65	100

Fuente: HC

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de muerte en fue las infección. La terapia con corticosteroides e inmunosupresores incrementan el riesgo de presencia de cualquier tipo de infección debido al estado de inmunodepresión que generan.⁵⁻⁸ Además, las características propias de la enfermedad activa influyen también en el aumento del mismo, tal es el caso de la disminución de la función esplénica y las anormalidades del complemento. En todos los casos cuya causa básica de muerte fue una infección también existía enfermedad activa, aspecto éste frecuente en la práctica clínica. Como se observó en los resultados, más del 50% de los pacientes presentaron más de dos episodios infecciosos. Estudios prospectivos realizados por Gladman y otros autores en University of Toronto Lupus Clinic analizaron la frecuencia de la infección en pacientes con LES y los factores de riesgo asociados. Noventa y tres pacientes (25.6%) tuvieron 148 episodios documentados de infección; en tres de estos episodios hubo más de un órgano comprometido.⁵ Un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile describe que hasta el 50% de los pacientes con infecciones pueden presentar otros episodios, alcanzando entre dos y nueve episodios por paciente.⁹ La localización respiratoria, dermatológica y renal de las infecciones de estos pacientes es similar a otros estudios publicados en la bibliografía.⁹

La infecciones bacterianas son la principal causa de infección en los pacientes con LES de la muestra (67.4%). Otros estudios informan cifras mayores

correspondiendo a más de 80%.⁸ Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia corresponden a patógenos comunes como *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli*, lo cual coincide con estudios similares, que hacen responsables a más de la mitad de las infecciones bacterianas. Contrario a nuestra muestra se ha reportado con gran frecuencia un aumento de la incidencia de infección por *Salmonella* spp en estos pacientes.¹⁰

Las infecciones siguen ocupando la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES en todo el mundo, esencialmente debido a las alteraciones en la inmunidad humoral y celular. Además, éstas pueden imitar las exacerbaciones típicas o coexistir con ellas, lo que puede retrasar el diagnóstico o empeorar la enfermedad infecciosa por el uso de tratamiento inmunosupresor.

Por lo anteriormente explicado es fundamental que el médico conozca las infecciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con lupus, para así lograr su prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que tendría un impacto significativo en la sobrevida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Rubby S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1105-19.
2. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger H A. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:71-81.
3. Ginzler EM, Moldovan I. Systemic Lupus Erythematosus. Trials: Successes and Issues. J Rheumatol. 2005 Apr;32(4):616-21.
4. Greenspun B. Systemic Lupus Erythematosus. En: Dubois' Lupus Erythematosus. 6th Ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2004. p. 855-60.
5. Enberg GM, Kahn CH, Goity F, Villalon S, Zamorano R, Figueroa E. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Med Chile. 2009;137(10):1367-1374.
6. Gladman DD, Hussain F, Ibez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2002;11:234-9.
7. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yiez P, Sánchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus. 2001;10:505-10.
8. Kang I, Park SH. Infectious complications in systemic lupus erythematosus after immunosuppressive therapies. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:528-34.
9. Massardo L, Martínez ME, Baro M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. Infecciones en lupus eritematoso generalizado. Rev Med Chile. 1991;119:1115-22.
10. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16:181-91.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
2. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Master en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.

3. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.